SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6:

C07D 471/04, 487/04, A61K 31/53 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 487/04, 235:00, 253:00) (C07D 487/04, 235:00, 241:00)

(11) Número de publicación internacional:

WO 00/08024

(43) Fecha de publicación internacional:

17 de Febrero de 2000 (17.02.00)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00235

A1

(22) Fecha de la presentación internacional:

23 de Julio de 1999 (23.07.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801652

3 de Agosto de 1998 (03.08.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle Gall, 30-36, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): FARRERONS GALLEMI, Carles [ES/ES]; Urbanizació Can Figueras, 112, E-08319 Canyamars (ES). MIQUEL BONO, Ignacio-José [ES/ES]; Calle Buenos Aires, 12-14, E-08902 L'Hospitalet de Llobregat (ES). FERNANDEZ SERRAT, Ana Maria [ES/ES]; Calle Provenza, 420, E-08025 Barcelona (ES). MONSER-RAT VIDAL, Carlos [ES/ES]; Calle Calabria, 257, E-08029 Barcelona (ES). LAGUNAS ARNAL, Carmen [ES/ES]; Pasaje Llopis, 1-3, E-08903 L'Hospitalet de Llobregat (ES). GIMENEZ GUASCH, Ferran [ES/ES]; Calle La Pobla de Lillet, 3, E-08028 Barcelona (ES). FERNANDEZ GAR- CIA, Andrés [ES/ES]; Calle Josep Irla i Bosch, 6, E-08034 Barcelona (ES).

FERREGÜELA COLON, Eduardo; Calle (74) Mandatario: Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).

(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

Con informe de búsqueda internacional. Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben modificaciones.

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZO[1,2A]AZINES AS SELECTIVE INHIBOTORS OF COX-2

(54) Título: IMIDAZO[1,2a]AZINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

(57) Abstract

The present invention relates to new products of formula (I) wherein A and B are selected amongst N and CH, with the condition that when A is N, B is N; R1 is selected amongst CH3 and NH2; R2 and R3 are selected amongst H, CH3, Br, Cl, COCH3 and OCH3; R4, R5 and R6, which are similar or different, are selected in the group comprised of H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alkyl, trifluoromethyl, (C1-C3)-alkoxyl and trifluoromethoxyl. The products of formula (I) are prepared by condensation between a substituted aminoazine and a substituted 2-bromo-2-(4-R1-sulfonylphenyl)-1-phenyltanone in a polar solvant. These new compounds have an activity which inhibits COX-2, with high selectivity in relation to COX-1. They are useful for the treatment of inflammation and/or diseases mediated by cyclo-oxigenases, with the additional advantage that they have a reduced ulcerogenic potential.

(57) Resumen

La presente invención hace referencia a nuevos productos de fórmula (I), donde A y B se seleccionan entre N y CH, con la condición de que cuando A es N, B es N; R¹ se selecciona entre CH₃ y NH₂; R² y R³ se seleccionan entre H, CH₃, Br, Cl, COCH₃ y OCH₃; y R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1–C3)–alquilo, trifluorometilo, (C1–C3)–alcoxilo y trifluorometoxilo. Los productos de fórmula (I) se preparan por condensación entre una aminoazina sustituida y una 2-bromo-2-(4-R¹-sulfonilfenil)-1-feniletanona sustituida, en un disolvente polar. Estos nuevos compuestos presentan una actividad inhibidora de la COX-2, con elevada selectividad frente a la COX-1. Son útiles para el tratamiento de la inflamación y/o de las enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas, con la ventaja adicional de poseer un potencial ulcerogénico reducido.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

Αì		Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia	
A		Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia	
A'		Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal	
Al		Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia	
A.		Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad	
B		Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo	
B		Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán	
B		Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán	
		Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía	
B			HU	Hungria	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago	
		Bulgaria	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania	
B,		Benin	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda	
В		Brasil	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América	
В		Belarús			MX	México	UZ	Uzbekistán	
C		Canadá	IT	Italia	NE.	Niger	VN	Viet Nam	
C		República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia	
	G	Congo	KE	Kenya	•	•	zw	Zimbabwe	
C	H	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	211	2,0400	
C	I	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia			
C	M	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia			
c	N	China	KR	República de Corea	PT	Portugal			
c	U	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania			
C	Z	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia			
ם	E	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán			
n	K	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia			
E	E	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		•	

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

1

Imidazo[1,2a]azinas sustituidas como inhibidores selectivos de la COX-2

La presente invención se refiere a nuevos productos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la COX-2, a procedimientos de preparación de los mismos, y a su utilización en profilaxis y terapéutica.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

25

30

Tradicionalmente el principal punto de acción de los fármacos no esteroideos con actividad antiinflamatoria ha sido la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina H₂, que es posteriormente transformada en otras prostaglandinas, prostaciclina o tromboxano. Recientemente se ha demostrado la existencia de dos ciclooxigenasas, denominadas COX-1 y COX-2, que presentan importantes diferencias funcionales, aunque son homólogas en un 60% de su estructura.

La COX-1 es una enzima constitutiva encontrada en la mayoría de los tejidos y actualmente considerada responsable del mantenimiento de muchas funciones fisiológicas. Sintetiza prostanoides en respuesta a la estimulación producida por hormonas circulantes que regulan los procesos celulares fisiológicos (TxA₂ en plaquetas, PGI₂ en el endotelio, PGE₂ en riñón y en la mucosa intestinal, etc). Estas hormonas son críticas para el mantenimiento de la homeostasis vascular y las funciones gástrica y renal.

Muy recientemente, se ha secuenciado, caracterizado y clonado el gen de una segunda forma de ciclooxigenasa

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

2

inducible (COX-2). Así pues, la COX-2 es una enzima inducible, indetectable en la mayoría de los tejidos en condiciones normales, pero cuya expresión se incrementa significativamente durante procesos de inflamación. Se ha demostrado que tiene lugar la inducción de COX-2 en fibroblastos, macrófagos, células del epitelio intestinal y bronquial, por la exposición a agentes proinflamatorios como endotoxinas, citoquinas y factores de crecimiento. La expresión de COX-2 se ha observado asimismo en diversos modelos animales de inflamación aguda o crónica.

El descubrimiento de la isoenzima inducible COX-2, diferente de la enzima constitutiva COX-1, ha renovado 15 el interés en el desarrollo de nuevos productos antiinflamatorios no esteroideos para la terapia de la inflamación, sobre la base de que la acción beneficiosa de tales productos se deberá a su actividad sobre la COX-2, mientras que los efectos 20 secundarios asociados se deberán a su actividad sobre la COX-1. Es deseable, pues, disponer de nuevos productos farmacéuticos antiinflamatorios con inhibición selectiva de la COX-2 frente a la COX-1. Estos supuestos fármacos, con actividad 25 antiinflamatoria, antipirética y analgésica similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos

convencionales, podrían tener efectos anticancerígenos, pero con notable disminución de los efectos secundarios no deseados. En este sentido sería de esperar una baja toxicidad gastrointestinal, una baja probabilidad de efectos secundarios de tipo renal y una marcada disminución de la probabilidad de producir hemorragias internas.

5

La solicitud de patente WO 96/31509 describe inhibidores selectivos de la COX-2 que son imidazo[1,2a]piridinas sustituidas por grupos 4-sulfonilfenilo en la posición 2 del sistema heterocíclico, de acuerdo con la siguiente fórmula general:

Sin embargo, antes de la presente invención nunca se

20 habían descrito químicamente las imidazo[1,2a]azinas
objeto de la presente invención, que están todas ellas
sustituidas por grupos 4-sulfonilfenilo en la posición
3 del sistema heterocíclico, y no en la posición 2, y
cuya notable inhibición selectiva de la COX-2
resultaba impredecible.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona las nuevas

imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I), y sus
sales de adición de ácido y solvatos
farmacéuticamente aceptables, donde: A y B son CH o
N, con la condición de que cuando A es N, B es
necesariamente N; R¹ es CH3 o NH2, preferiblemente

CH3; R² y R³ son H, Cl, Br, CH3, OCH3 o COCH3,

preferiblemente H; y R⁴, R⁵, y R⁶ iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (Cl-C3)-alquilo, trifluorometilo, (Cl-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo. Preferiblemente, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan entre el grupo formado por H, metilo, isopropilo, F, Cl, metoxilo y etoxilo. Resultan preferidos los compuestos (I) donde A es CH y B es N.

10

$$R^{6}$$
 R^{5}
 R^{4}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}

15

Cuando A es CH y B es N, las imidazo[1,2a]azinas de 20 fórmula (I) se llaman imidazo[1,2a]pirimidinas, y los ejemplos concretos se denotan aquí mediante una letra (Ia, Ib,...). Cuando A es N y B es N, las imidazo[1,2a]azinas de fórmula (I) se llaman imidazo[1,2a][1,2,4]triazinas, y los ejemplos 25 concretos se denotan aquí mediante dos letras (Iaa, Ibb,...). Cuando A es CH y B es CH, las imidazo[1,2a]azinas de fórmula (I) se llaman imidazo[1,2a]piridinas, y los ejemplos concretos se denotan aquí mediante tres letras (Iaaa, Ibbb,...). 30 Para la sustitución en todos estos sistemas de anillo, se usa aquí la numeración adjunta, que es análoga a la utilizada en WO 96/31509 para compuestos

estructuralmente próximos.

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

5

10

Resultan especialmente preferidos los siguientes productos concretos, englobados en la fórmula general (I), de los que se adjunta su nombre, y los desplazamientos químicos observados en sus correspondientes espectros de resonancia magnético nuclear de protón.

Los desplazamientos químicos (δ) en RMN se expresan en partes por millón (ppm) respecto de TMS, y se han determinado a 300 MHz en el disolvente indicado.

determinado a 300 MHz en el disolvente indicado.

Se han utilizado las siguientes abreviaciones: s,

singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete;

dd, doblete de dobletes; td, triplete de dobletes;

sc, señal compleja.

20 En el presente documento se describe también la preparación química de algunos de estos compuestos:

(Ia) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a] pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 3,17(s,3H), 6,92(dd,1H), 7,32-7,34(sc,3H), 7,65-7,71(sc,4H), 8,10(d,2H), 8,36(dd,1H), 8,62(dd,1H).

(Ib) 2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo [1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 30 2,35(s,3H), 3,17(s,3H), 6,91(sc,1H), 7,14(d,2H), 7,56(d,2H), 7,69(d,2H), 8,10(d,2H), 8,35(d,1H), 8,60(d,1H).

(Ic) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ

- 3,18(s,3H), 6,93(dd,1H), 7,00-7,06(sc,2H), 7,63-7,70(sc,4H), 8,10(d,2H), 8,34(dd,1H), 8,63(dd,1H).
- (Id) 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 3,31(s,3H), 7,09(dd,1H), 7,43(d,2H), 7,58(d,2H), 7,81(d,2H), 8,11(d,2H), 8,61-8,66(sc,2H).
- (If) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 3,17(s,3H), 3,82(s,3H), 6,88(sc,3H), 7,60(d,2H), 7,70(d,2H), 8,10(d,2H), 8,35(d,1H), 8,58(d,1H).
- (Ig) 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo
 [1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ
 1,42(t,3H), 3,17(s,3H), 3,95-4,14(sc,2H), 6,83-7,00(sc,3H), 7,60(d,2H), 7,69(d,2H), 8,10(d,2H), 8,33(dd,1H), 8,59(dd,1H).
- 25 (Ih) 2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 2,24(s,3H), 2,26(s,3H), 3,17(s,3H), 6,91(sc,1H), 7,03(d,1H), 7,21(d,1H), 7,64(s,1H), 7,70(d,2H), 8,10(d,2H), 8,35(d,1H), 8,61(s,1H).
- 30 (Ii) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 2,18(s,3H), 3,16(s,3H), 3,83(s,3H), 6,72(d,1H), 6,89(dd,1H), 7,31(dd,1H), 7,60(s,1H), 7,70(d,2H), 8,09(d,2H), 8,35(dd,1H), 8,58(dd,1H).

PCT/ES99/00235

- (Ij) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,19(s,3H), 3,90(s,3H), 6,88-6,93(sc,2H), 7,37-7,46(sc,2H), 7,71(d,2H), 8,13(d,2H), 8,32(dd,2H), 8,61(dd,1H).
- (Ik) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil
 fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz):
 δ 3,31(s,3H), 3,85(s,3H), 7,06(dd,1H), 7,13(d,1H),
 7,41(dd,1H), 7,68(d,1H), 7,83(d,2H), 8,12(d,2H),
 8,57-8,62(sc,2H).
- $(I1) \ 2-(3,4-\text{dimetoxifenil})-3-(4-\text{metilsulfonilfenil}) \\ \text{imidazo} \ [1,2a] \text{pirimidina.} \ ^1\text{H} \ \text{RMN} \ (\text{CDCl}_3 \ 300 \ \text{MHz}): \delta \\ 3,17(s,3\text{H}), \ 3,85(s,3\text{H}), \ 3,88(s,3\text{H}), \ 6,75(d,1\text{H}), \ 6,94-7,02(sc,2\text{H}), \ 7,51(d,1\text{H}), \ 7,76(d,2\text{H}), \ 8,13(d,2\text{H}), \\ 8,34(dd,1\text{H}), \ 8,62(dd,1\text{H}).$
- (Im) 7-metil-2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsulfonil
 20 fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz):
 δ 2,56(s,3H), 3,30(s,3H), 3,75(s,3H), 6,916,95(sc,3H), 7,50(d,2H), 7,77(d,2H), 8,08(d,2H),
 8,46(d,1H).
- 25 (In) 7-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4-metilsulfonil fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 2,23(s,3H), 2,25(s,3H), 2,65(s,3H), 3,15(s,3H), 6,76(d,1H), 7,01(d,1H), 7,21(dd,1H), 7,62(s,1H), 7,67(d,2H), 8,06(d,2H), 8,20(d,1H).
- 30 (Io) 2-(4-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)- imidazo[1,2a]pirimidina. 1H RMN (DMSO 300 MHz): δ 2,30(s,3H), 7,05(dd,1H), 7,16(d,2H), 7,47-7,49(sc,4H), 7,72(d,2H), 7,99(d,2H), 8,57-8,58(sc,2H).

20

25

- (Ip) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonil fenil) imidazo[1,2a] pirimidina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz): δ 3,84(s,3H), 7,04(dd,1H), 7,14(t,1H), 7,33(d,1H), 7,38(dd,1H), 7,50(s,2H), 7,74(d,2H), 8,01(d,2H), 8,54(dd,1H), 8,60(dd,1H).
- (Iq) 2-(2-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 2,12(s,3H), 7,11-7,27(sc,5H), 7,39(s,2H), 7,55(d,2H), 7,86(d,2H), 8,20(d,1H), 8,64(d,1H).
- (Ir) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 6,02(s,2H), 6,89(d,1H), 7,02-7,09(sc,4H), 7,80(d,2H), 8,10(d,2H), 8,56-8,60(sc,2H).
 - (Is) 2-(2-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 7,09(dd,1H), 7,28(s,2H), 7,57-7,84(sc,8H), 8,30(dd,1H), 8,67(dd,1H).
 - (It) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 7,08(s,1H), 7,16(s,1H), 7,39(sc,3H), 7,51(s,2H), 7,76(d,2H), 8,02(d,2H), 8,57(d,1H), 8,64(s,1H).
- (Iu) 2-(3-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo [1,2a]pirimidina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 7,07(dd,1H), 7,35-7,44(sc,3H), 7,51(s,2H), 7,69(s,1H), 30 7,75(d,2H), 8,01(d,2H), 8,57(dd,1H), 8,64(dd,1H).
 - (Iaa) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a] [1,2,4]triazina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 3,15(s,3H), 7,37-7,42(sc,3H), 7,70-7,76(sc,2H), 7,86(d,2H), 8,05(d,2H), 8,39(d,1H), 8,54(d,1H).

(Ibb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. ^{1}H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,15(s,3H), 7,09(sc,2H), 7,72(sc,2H), 7,85(sc,2H), 8,07(sc,2H), 8,39(d,1H), 8,55(d,1H).

5

- (Icc) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metil sulfonilfenil)imidazo[1,2a] [1,2,4]triazina. ^{1}H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,16(s,3H), 3,93(s,3H), 6,95(t,1H), 7,42(sc,1H), 7,55(dd,1H), 7,86(d,2H), 8,08(d,2H), 8,38(d,1H), 8,53(d,1H).
- (Idd) 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a] [1,2,4]triazina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz): δ 7,39-7,41(sc,3H), 7,51(s,2H), 7,64-7,67(sc,2H),
- 15 7,77(d,2H), 7,96(d,2H), 8,65(sc,2H).
- (Iee) 2-(2-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a] [1,2,4] triazina. 1H RMN (DMSO 300 MHz): δ 7,18-7,25(sc,1H), 7,32-7,39(sc,3H), 7,49-7,51(sc,1H), 7,63-7,64(sc,2H), 7,70-7,75(sc,1H), 7,86-7,88(sc,1H), 8,06(s,1H), 8,70-8,73(sc,2H).
- $(Iff) \ 2-(2-clorofenil) -3-(4-aminosulfonilfenil) \\ imidazo[1,2a] [1,2,4] triazina. \ ^1H \ RMN \ (DMSO \ 300 \ MHz): \delta \\ 7,35(s,2H), \ 7,44-7,60(sc,4H), \ 7,65(d,2H), \ 7,84(d,2H), \\ 8,72(d,1H), \ 8,77(d,1H).$
- (Igg) 2-(3-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)
 imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz):
 30 δ 2,31(s,3H), 7,21(t,1H), 7,27(d,1H), 7,35(d,1H),
 7,44(s,2H), 7,60(s,1H), 7,77(d,2H), 7,97(d,2H),
 8,64(s,2H).
- (Ihh) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) 35 imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz):

 δ 7,18-7,25(sc,1H), 7,43-7,46(sc,5H), 7,78(d,2H), 7,99(d,2H), 8,66(d,2H).

(Iaaa) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a] piridina. ^{1}H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,17(s,3H), 6,88(td,1H), 7,27-7,36(sc,4H), 7,58-7,62(sc,2H), 7,70(d,2H), 7,81(d,1H), 8,05-8,11(sc,3H).

(Ibbb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. 1H RMN (CDCl $_3$ 300 MHz): δ 3,21(s,3H), 6,88(sc,1H), 7,03(t,2H), 7,33(t,1H), 7,58(sc,2H), 7,69(d,2H), 7,78(d,1H), 8,05-8,12(sc,3H).

- 15 (Iccc) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 3,17(s,3H), 3,82(s,3H), 6,78-6,90(sc,3H), 7,27(sc,3H), 7,52(d,2H), 7,65-7,74(sc,3H), 8,02-8,12(sc,3H).
- 20 (Iddd) 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 1,41(t,3H), 3,16(s,3H), 4,04(q,2H), 6,78-6,88(sc,3H), 7,26(ddd,1H), 7,50(d,2H), 7,54-7,64(sc,3H), 8,02-8,10(sc,3H).

25 (Ieee) 2-(4-isopropoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 1,34(d,6H), 3,17(s,3H), 4,56(sc,1H), 6,82-6,88(sc,3H), 7,27-7,33(sc,1H), 7,52(d,2H), 30 7,70(d,2H), 7,78(d,1H), 8,04-8,11(sc,3H).

(Ifff) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-metil sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (CDCl, 300 MHz): δ 2,20(s,3H), 3,16(s,3H), 3,83(s,3H), 6,72(d,1H), 6,83(td,1H), 7,21-7,30(sc,2H),

7,54(sc,1H), 7,68-7,76(sc,3H), 8,04-8,10(sc,3H).

(Iggg) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metil sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,18(s,3H), 3,89(s,3H), 6,83(td,1H), 6,89(t,1H), 7,24-7,32(sc,3H), 7,68-7,74(sc,3H), 8,03(d,1H), 8,10(d,2H).

(Ihhh) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metil 10 sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 3,17(s,3H), 3,91(s,3H), 6,82-6,87(sc,2H), 7,26-7,37(sc,2H), 7,68-7,74(sc,4H), 8,04(d,1H), 8,10(d,2H).

- 15 (Iiii) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (CDCl $_{3}$ 300 MHz): δ 3,16(s,3H), 3,83(s,3H), 3,88(s,3H), 6,77(d,1H), 6,83(td,1H), 6,98(dd,1H), 7,29-7,34(sc,2H), 7,72(d,2H), 7,78(d,1H), 8,05(d,1H), 8,10(d,2H).
- 20
 (Ijjj) 7-metil-2-(4-metoxifenil)-3-(4-metil sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 2,43(s,3H), 3,16(s,3H), 3,81(s,3H), 6,65(dd,1H), 6,85(d,2H), 7,50(sc,3H), 7,66(d,2H), 7,94(d,1H), 8,05(d,2H).
- (Ikkk) 6-metil-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metil sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 1,41(t,3H), 2,32(s,3H), 3,18(s,3H), 4,03(q,2H), 6,84(d,2H), 7,15(dd,1H), 7,50(d,2H), 7,66-7,69(sc,3H), 7,81(s,1H), 8,08(d,2H).
- (Ill1) 6-cloro-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metil sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 1,41(t,3H), 3,18(s,3H), 4,04(q,2H),

8,28(d,1H).

6,84(d,2H), 7,03(dd,1H), 7,49(d,2H), 7,68(sc,3H), 8,04 (d,1H), 8,11(d,2H).

- (Immm) 6-bromo-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metil 5 sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 1,41(t,3H), 3,18(s,3H), 4,04(q,2H), 6,84(d,2H), 7,34(dd,1H), 7,49(d,2H), 7,63-7,69(sc,3H), 8,11(sc,3H).
- 10 (Innn) 2-(2-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. 1 H RMN (DMSO 300 MHz): δ 2,08(s,3H), 6,98(t,1H), 7,15-7,23(sc,4H), 7,37(sc,3H), 7,52(d,2H), 7,68(d,1H), 7,84(d,2H), 8,42(d,1H).
- 15 $(\text{Iooo}) \ \ 2 (2 \text{fluorofenil}) 3 (4 \text{aminosulfonilfenil}) \\ \text{imidazo} \ [1,2a] \text{piridina.} \ ^1\text{H} \ \text{RMN} \ (\text{DMSO} \ 300 \ \text{MHz}) : \delta \\ 7,01(\text{t},1\text{H}) \ , \ 7,14(\text{t},1\text{H}) \ , \ 7,27(\text{sc},1\text{H}) \ , \ 7,38 \\ 7,42(\text{sc},4\text{H}) \ , \ 7,54 7,74(\text{sc},4\text{H}) \ , \ 7,89(\text{sc},2\text{H}) \ ,$
 - (Ippp) 2-(3-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 2,27(s,3H), 6,92(t,1H), 7,07-7,25(sc,3H), 7,34(sc,1H), 7,48(s,2H), 7,53(s,1H), 7,66-
- 25 7,34(sc,1H), 7,48(s,2H), 7,53(s,1H), 7,66-7,71(sc,3H), 7,99(d,2H), 8,12(dd,1H).
- (Irrr) 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)-imidazo[1,2a] piridina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 6,92(td,1H),7,28-35 7,37(sc,4H), 7,48(s,2H), 7,57(dd,2H), 7,66-

7,71(sc,3H), 8,00(d,2H), 8,11(d,1H).

(Isss) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 6,92(t,1H), 7,18(t,2H), 7,35(t,1H), 7,55-7,59(sc,4H), 7,67-7,72(sc,3H), 7,99(d,2H), 8,12(d,1H).

(Ittt) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 3,75(s,3H), 6,90(d,3H), 7,33(t,1H), 7,48-7,51(sc,4H), 7,64-7,71(sc,3H), 8,00(d,2H), 8,10(d,1H).

(Iuuu) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN

(DMSO MHz): δ 2,11(s,3H), 3,77(s,3H), 6,83-6,89(sc,2H), 7,22-7,31(sc,2H), 7,48(sc,3H), 7,62-7,70(sc,3H), 7,89(d,2H), 8,09(d,1H).

(Ivvv) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-20 aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz): δ 3,83(s,3H), 6,91(td,1H), 7,11(t,1H), 7,27-7,39(sc,3H), 7,49(s,2H), 7,66(d,1H), 7,71(d,2H), 8,01(d,2H), 8,08(d,1H).

25 (Iwww) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. ¹H RMN (DMSO 300 MHz): δ 3,84(s,3H), 6,92(td,1H), 7,09(sc,1H), 7,31-7,41(sc,2H), 7,49(s,2H), 7,64-7,74(sc,4H), 8,01(d,2H), 8,09(d,1H).

30 (Ixxx) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina. ^{1}H RMN (DMSO 300 MHz): δ 6,94(t,1H), 7,33-7,41(sc,3H), 7,50(s,2H), 7,53-7,58(sc,1H), 7,67-7,74(sc,3H), 8,02(d,2H), 35 8,10(d,1H).

Aún más preferidos resultan los productos 2-(4-fluoro fenil) -3-(4-metilsulfonilfenil) -imidazo[1,2a] pirimidina (Ic), 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil fenil)imidazo[1,2a]pirimidina (If), y 2-(4-etoxi fenil) -3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a] pirimidina (Ig) que, como se muestra en la Tabla 1, presentan una selectividad especialmente buena respecto la COX-2.

10

15

También es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de las imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I) que comprende la condensación entre la 2-bromo-2-(4-R1sulfonilfenil)-1-feniletanona de fórmula (II) y la aminoazina de fórmula (III), en un disolvente polar.

20
$$R^{1}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{2}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{5}$$

$$R^{6}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{5}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{5}$$

$$R^{6}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{5}$$

$$R^{5}$$

$$R^{6}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R$$

Los intermedios (II) y (III) son obtenibles a partir de productos conocidos.

- Cuando R¹ es CH3, las nuevas imidazo[1,2a]azinas 30 sustituidas de fórmula (I, $R^1 = CH_3$) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 1, que se aplica a los tres párrafos siguientes.
- Cuando R^1 es CH_3 , R^6 = (C1-C3)-alcoxilo y 35

5

$$R^4$$
 R^5
 $AlCl_3$
 R^6
 R^6

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

<u>Tabla 1</u>: Actividades inhibidoras

p	roducto	COX-2 (CI ₅₀ ;μM)	COX-1 (CI ₅₀ ; μM)
- 5 (5.5	>50
(Ib)	10	>50
(Ic)	2.9	>50
(Id)	>10	>50
(If)	1.4	25
(Ig)	1.0	50
(Ih)	2.8	>50
(Ii)	2.2	30
(Ik)	3.9	61
(In)	4.2	2
(Io)	4.5	>50
(Is)	10	100
(It)	10	50
(Iaa)	3.1	76
(Ibb)	2.2	50
) (Idd)	3.8	>50
(Igg)	2.8	10
(Ihh)	10	100
(Iccc)	3.3	40
(Iddd)	3.5	80
5 ([Ifff)	1.0	45
([Ihhh)	6.8	82
((Innn)	>5	>100
((Ippp)	3.1	50
((Iqqq)	>10	>100
) ((Iuuu)	1.7	25
1	Indometacina	0.4	0.21

trifluorometoxilo, y R^4 y R^5 , iguales o diferentes entre sí, se seleccionan del grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo.

También cuando R¹ es CH₃, R⁶ = H, F, Cl, Br, (C1-C3) - alquilo, trifluorometilo, (C1-C3) - alcoxilo y trifluorometoxilo, R⁴ = R⁵ = H.

También cuando R¹ es CH₃, R⁴ = R⁶ = (C1-C3) - alquilo y R⁵ = H o R⁵ = R⁶ = (C1-C3) - alquilo y R⁴ = H.

10

El primer paso consiste en una acilación de Friedel Cratfs de los compuestos bencénicos sustituidos (2) mediante el cloruro de ácido (1), con diclorometano, 1,2-dicloroetano o el mismo compuesto fenílico como disolventes, dando las cetonas (3). A continuación, se llevan a cabo secuencialmente una oxidación del grupo metilsulfonilo a metilsulfona (p.ej. con ácido metacloroperoxibenzoico (MCPBA), con peróxido de

hidrógeno (H_2O_2) , o con perborato sódico $(NaBO_3)$) y una bromación en alfa al grupo carbonilo, en cualquier orden, lo que proporciona los compuestos intermedios 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanonas sustituidas (II, R^1 = CH_3) con buenos rendimientos. En el último paso las bromocetonas (II,

 $R^1 = CH_3$) se tratan con una cantidad equimolar o un exceso de la aminoazina (III), en un disolvente polar (p.ej. acetonitrilo, etanol o alcohol terbutílico), calentando (p.ej. a reflujo), y opcionalmente en presencia de una base (p.ej. carbonato potásico). Los compuestos (I, $R^1 = CH_3$) pueden aislarse en forma de

compuestos (I, $R^1 = CH_3$) pueden aislarse en forma de base libre, o bien pueden tratarse con ácidos farmacéuticamente aceptables para preparar las correspondientes sales de adición.

35 Cuando R¹ es NH₂ las nuevas imidazo[1,2a]azinas

sustituidas de fórmula (I, $R^1 = NH_2$) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 2. Se empieza por la transformación de las cetonas sustituidas (6) en las sulfonamidas (7), por tratamiento con ácido clorosulfónico, seguido de la amonolisis del cloruro de sulfonilo resultante. A continuación, se lleva a cabo la bromación de la posición alfa carbonílica, lo que proporciona las 2bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanonas sustituidas (II, $R^1 = NH_2$). En el último paso, estos 10 compuestos se tratan con una cantidad equimolar o un exceso de la aminoazina (III), en un disolvente polar (p.ej. acetonitrilo, etanol o alcohol terbutílico), calentando (p.ej. a reflujo), y opcionalmente en presencia de una base (p.ej. carbonato potásico). Los 15 compuestos (I, $R^1 = NH_2$) pueden aislarse en forma de base libre, o bien pueden tratarse con ácidos farmacéuticamente aceptables para preparar las correspondientes sales de adición.

20

Cuando (6) es una cetona en la que R^4 = F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo, y R^5 y R^6 ,iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, o bien $R^4 = R^6 = H y R^5$ 25 = F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo, las cetonas (6) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el <u>Esquema 3</u>. Se empieza por la transformación de los aldehidos (7) en los alcoholes 30 sustituidos (9) por adición del magnesiano (8), preparado a partir de cloruro o bromuro de bencilo y magnesio utilizando tetrahidrofurano o éter etílico como disolventes, sobre el compuesto carbonílico. A continuación se lleva a cabo una oxidación de los 35

Esquema 2

5

10

15

20

25

30

(6) $1.Clso_3H$ 2.NH₃ R^4 || |0 |(7) R4-H₂N (II, $R^1 = NH_2$)

 $(I, R^1 = NH_2)$

Esquema 3

5

$$R^6$$
 CHO
 (7)
 (8)
 $Eter o THF$
 R^6
 (9)
 (8)
 R^6
 R^6

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

21

alcoholes sustituidos (9) a las correspondientes cetonas (6) por tratamiento con un agente oxidante (como cloro cromato de piridinio o tert-butóxido de aluminio).

5

10

Las imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I) presentan actividad inhibidora de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) <u>in vitro</u>, como se ilustra en la <u>Tabla 1</u>. Se observa que los productos (I) presentan una actividad inhibidora de la COX-2, con elevada selectividad frente a la COX-1.

Debido a su relativamente alta selectividad los productos de la presente invención son útiles como alternativa terapéutica a los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales, particularmente cuando éstos están contraindicados por su ulcerogenia.

Los productos de fórmula (I) pueden prevenir enfermedades neuronales por la inhibición de la generación de radicales libres neuronales y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de crisis epilépticas.

25

30

35

Los productos de fórmula (I) antes definidos, son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de diferente índole icluso la fiebre reumática, los síntomas asociados con procesos gripales u otras infecciones virales, resfriado común, dolor de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, esquinces y tensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis, lesiones de la piel, como

PCT/ES99/00235

22

por ejemplo psoriasis, eczema, dermatitis y quemaduras, lesiones producidas en procedimientos quirúrgicos y dentales. Además, estos compuestos pueden inhibir las transformaciones celulares y neoplásicas y el crecimiento de tumor metástico y pueden usarse en el tratamiento del cáncer, como el cáncer de colon. Los productos de fórmula (I) pueden ser utilizados en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas como puede ocurrir en retinopatia diabética y angiogénesis tumoral.

Los productos de fórmula (I) pueden inhibir la contracción lisa muscular inducida por prostanoides por la prevención de la síntesis de prostanoides contráctiles, y además pueden ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea y parto prematuro. También son útiles para el tratamiento de alteraciones del conocimiento como demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermead de Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y para el tratamiento de la osteoporosis.

Los productos de fórmula (I) inhiben los procesos
inflamatorios y por lo tanto pueden ser útiles en el
tratamiento de asma, rinitis alérgica y dolor
respiratorio, enfermedades relacionadas con la
inflamación intestinal, enfermedad de Crohn,
gastritis, síndrome de intestino irritable, y colitis
ulcerativa, y la inflamación en enfermedades como
migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, enfermedad
de Hodgkin, escleroderma, miastenia, esclerosis
múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome
de Bechet, polimiositis, gingivitis, y conjuntivitis.

WO 00/08024

PCT/ES99/00235

Los productos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, como retinitis, retinopatías, uveitis, y de lesión aguda del tejido ocular.

5

A menos que se diga lo contrario, en este contexto, la referencia a tratamiento incluye tanto el tratamiento de los síntomas como el tratamiento profiláctico.

10

15

20

25

30

También son objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los productos de fórmula (I) antes definidos, junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables. Dentro de ellas son especialmente preferidas las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la inflamación, para el tratamiento de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas, o para inhibir selectivamente la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en cualquiera de las formas conocidas en la técnica para administración oral, inyectable, rectal o tópica.

Por su relativamente alta selectividad respecto a la COX-2, ilustrada por los datos de la Tabla 1, los productos de la presente invención son útiles como alternativa terapéutica a los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales particularmente cuando estos están contraindicados por su ulcerogenia. Así pues, otra realización de esta invención es el uso de cualquiera de los productos de fórmula (I) antes definidos, para la preparación de 35

medicamentos para el tratamiento de la inflamación, para el tratamiento de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas, para la inhibición selectiva de la COX-2 y para el tratamiento del cáncer, particularmente del cáncer de colon.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltiofenil)etanona (intermedio 3, R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = F)

- Una mezcla de fluorobenceno (181 mL) y cloruro de 15 aluminio (18.5 g, 139 mmol) se trata con una disolución del cloruro del ácido 4-metiltiofenil acético (21.9 g, 120 mmol) en 37 mL de fluorobenceno. Completada la adición, se calienta la mezcla a 50 °C durante 3 h. Se vierte sobre hielo y se agita 1h. Se 20 añade cloroformo y se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 25 15.6 g (55%) del compuesto de interés como un sólido amarillento.
- EJEMPLO 2: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-30 metilsulfonilfenil) etanona (intermedio 4, $R^4 = R^5 = H$, $R^6 = F$)

Se prepara una disolución de 15.5 g (60 mmol) de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltiofenil)etanona en 2 L de 35 cloroformo. A continuación se añade en porciones 36.5

35

g (148 mmol) de MCPBA. Se agita la mezcla durante 3 h y se trata con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica, se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se disgrega con hexano/acetato de etilo (6:1) y se obtienen 14.5 g (84%) del producto de interés como un sólido blanquecino.

EJEMPLO 3: Preparación de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II, $R^1 = CH_3$, $R^4 = R^5 = H$, $R^6 = F$)

Se prepara una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-(4metilsulfonilfenil)etanona (14.6 g, 50 mmol) en 210
mL de cloroformo y 826 mL de CCl₄. A continuación se
añaden, gota a gota, 8.0 g (50 mmol) de bromo

20 disuelto en CCl₄. Cuando la decoloración es completa
se lava la fase orgánica con disolución acuosa de
bicarbonato sódico al 5% y con disolución acuosa
saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato
sódico anhidro y se evapora a sequedad a presión

25 reducida. Se obtienen 14.0 g (70%) del producto de
interés como un sólido.

EJEMPLO 4: Preparación de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil) etanona (intermedio II, $R^1 = CH_3$, $R^4 = R^5 = H$, $R^6 = MeO$)

El producto de interés se obtiene en tres etapas análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de anisol y cloruro de ácido 4-metiltiofenilacético, utilizando cloroformo como disolvente.

EJEMPLO 5: Preparación de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II, $R^1 = CH_3$, $R^4 = R^5 = R^6 = H$)

El producto de interés se obtiene en tres etapas análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de benceno y cloruro de ácido 4-metiltiofenilacético.

- EJEMPLO 6: Preparación de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)etanona (intermedio II, $R^1 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = F$, $R^6 = MeO$)
- 15 El producto de interés se obtiene en tres etapas análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de 2-fluoroanisol y cloruro de ácido 4-metiltiofenil acético, utilizando cloroformo como disolvente.
- 20 <u>EJEMPLO 7: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)etanona</u>
 (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = H, R⁵ = Cl, R⁶ = MeO)
- El producto de interés se obtiene en tres etapas 25 análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de 2cloroanisol y cloruro de ácido 4-metiltiofenil acético, utilizando cloroformo como disolvente.
- EJEMPLO 8: Preparación de 3-(4-metilsulfonilfenil)-230 (4-fluorofenil)imidazo-[1,2a]-pirimidina (producto
 Ic)

Se tratan 3.0 g de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II, $R^1 = CH_3$, R^4 35 = R^5 = H, R^6 = F) en 300 mL de tercbutanol con 15.0 g

30

de 2-aminopirimidina. La mezcla se lleva a reflujo durante 16 h y se deja enfriar. Se elimina el disolvente y el residuo se trata con cloruro de metileno y disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica y se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se seca y se elimina el disolvente. El residuo obtenido se disgrega con acetona y se filtra. Se obtienen 1.1 g (37%) del producto de interés como un sólido blanco.

EJEMPLO 9: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Ibb)

Se tratan 3.0 g de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴
= R⁵ = H, R⁶ = F) en 200 mL de acetonitrilo con 10.0
g de 3-amino[1,2,4]triazina. La mezcla se lleva a
reflujo con agitación durante 16 h y se deja enfriar.
Se elimina el disolvente a presión reducida y el
residuo se trata con cloruro de metileno y con
disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se
separa la fase orgánica y se lava exhaustivamente con
disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con
agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se

EJEMPLO 10: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo-[1,2a]-piridina (producto Ibbb)

evapora a sequedad. El residuo obtenido se disgrega con acetona y se obtienen 1.4 g (47%) del producto de

interés como un sólido de color amarillo.

35 Se tratan 3.0 g de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-

1-(4-fluorofenil) etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = F) en 200 mL de acetonitrilo con 6.0 g de 2-aminopiridina. La mezcla se lleva 12 h a reflujo, y se deja enfriar. Se elimina el disolvente
5 a presión reducida y el residuo se trata con cloruro de metileno y disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica y se lava exhaustivamente con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se seca sobre sulfato sódico
10 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se disgrega con isopropanol, obteniéndose 0.94 g (32%) del producto de interés como un sólido de color gris.

EJEMPLO 11: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto If)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-20 bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil) etanona (intermedio II, R^1 = CH_3 , R^4 = R^5 = H, R^6 = MeO) y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

25 EJEMPLO 12: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)

30 etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = MeO) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 13: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto ICCC)

5 El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil) etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = MeO) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

10

EJEMPLO 14: Preparación de 2-fenil-3-(4-metilsulfonil fenil) imidazo[1,2a] pirimidina (producto Ia)

El producto de interés se obtiene a partir de 2bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II, $R^1 = CH_3$, $R^4 = R^5 = R^6 = H$) y 2aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

20 <u>EJEMPLO 15: Preparación de 2-fenil-3-(4-metilsulfonil</u> <u>fenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Iaa)</u>

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona

(intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = R⁵ = R⁶ = H) y 3-amino
[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 16: Preparación de 2-fenil-3-(4-metilsulfonil fenil) imidazo[1,2a]piridina (producto Iaaa)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II, R^1 = CH_3 , R^4 = R^5 = R^5 =H) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al

descrito en el Ejemplo 10.

10

25

35

EJEMPLO 17: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxi fenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a] pirimidina (producto Ij)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonil fenil)-etanona (intermedio II, $R^1=CH_3$, $R^4=H$, $R^5=F$, $R^6=MeO)$ y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 18: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxi fenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a][1,2,4] triazina (producto Icc)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonil fenil)-etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = H, R⁵ = F, R⁶ = MeO) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 19: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)
-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a]piridina
(producto Iggg)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonil fenil)-etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = H, R⁵ = F, R⁶ = MeO) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 20: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto Ik)

15

20

30

35

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonil fenil)-etanona (intermedio II, $R^1=CH_3$, $R^4=H$, $R^5=Cl$, $R^6=MeO)$ y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 21: Peparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Iee)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonil fenil)-etanona (intermedio II, R^1 = CH_3 , R^4 = H, R^5 = Cl, R^6 = MeO) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 22: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Ihhh)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonil fenil)-etanona (intermedio II, R¹ = CH₃, R⁴ = H, R⁵ = Cl, R⁶ = MeO) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 23: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio 7, $R^4 = R^5 = R^6 = H$)

Un volumen de 200 mL de ácido clorosulfónico se enfria con un baño de agua, hielo y cloruro sódico a 0°C. Se añade lentamente y a porciones 45.0 g de 1,2-difeniletanona. Se agita 14 h a temperatura ambiente. Se vierte lentamente el crudo de reacción sobre 900 g

15

de hielo, utilizando agitación mecánica vigorosa. Aparece un precipitado blanquecino en suspensión. Se filtra el precipitado y se adiciona sobre una mezcla previamente enfriada de 67 mL de acetona y 62 mL de amoníaco. Se agita 5 h a temperatura ambiente. Se filtra y se lava exhaustivamente con agua. El sólido obtenido se disgrega en acetona a reflujo durante 30 min. Se filtra y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 22.5 g (36.0%) del producto de interés, como un sólido pulverulento de color blanquecino.

EJEMPLO 24: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-feniletanona (intermedio II, $R^1 = NH_2$, $R^4 = R^5 = R^6 = H$)

Bajo atmósfera de nitrógeno se tratan 14.4 g (52 mmol) de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona disueltos en 240 mL de ácido acético glacial con 24 mL de ácido bromhídrico disuelto al 33% en ácido 20 acético glacial. Al crudo de reacción se adiciona lentamente 8.4 g (52 mmol) de bromo. Se agita a temperatura ambiente hasta decoloración total. Se evapora el crudo de reacción a sequedad y se disuelve el residuo resultante en 500 mL de acetato de etilo. 25 Se lava la disolución dos veces con 350 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y con 350 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se disgrega con hexano. Se obtienen 30 14.9 g (80%) del producto de interés, como un sólido fino de color blanco.

EJEMPLO 25: Preparación de 2-fenil-3-(4-aminosulfonil fenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Irrr) Se tratan 2.0 g de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo1-feniletanona en 120 mL de acetonitrilo con 6.0 g de
2-aminopiridina. Se lleva la mezcla a reflujo hasta
la desaparición del producto de partida. Se deja
5 llegar a temperatura ambiente y se elimina el
disolvente a presión reducida. El residuo resultante
se disuelve con acetato de etilo y se lava con
disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se
seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión
10 reducida. Se trata el residuo con éter etílico y se
filtra. Se obtienen 640 mg (32%) del producto de
interés, como un sólido pulverulento de color ocre.

EJEMPLO 26: Preparación de 2-fenil-3-(4-aminosulfonil 15 fenil)imidazo[1,2a]pirimidina

Se tratan 2.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)1-feniletanona en 120 mL de acetonitrilo con 6.0 g de
2-aminopirimidina. Se lleva la mezcla a reflujo hasta
20 la desaparición del producto de partida. Se deja
1legar a temperatura ambiente y se elimina el
disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve
con acetato de etilo y se lava con disolución acuosa
de bicarbonato sódico al 5%. Se seca, se filtra y se
25 evapora a sequedad a presión reducida. Se trata el
residuo con éter etílico y se filtra. Se obtienen 820
mg (42%) del producto de interés como un sólido fino
de color amarillo.

30 EJEMPLO 27: Preparación de 2-fenil-3-(4-aminosulfonil fenil) imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Idd)

Se tratan 4.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona en 200 mL de acetonitrilo con 10.0 g 35 de 3-amino[1,2,4]triazina. Se lleva la mezcla a

35

reflujo hasta la desaparición del producto de partida, que se controla por cromatografía de capa fina. Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultnate se disuelve con acetato de etilo y se lava exhaustivamente con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se disgrega el residuo con éter etílico y etanol a reflujo, y se filtra. Se obtienen 1.9 g (48%) del producto de interés, como un sólido pulverulento de color ocre.

EJEMPLO 28: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)
15 $\frac{1-(4-\text{metoxifenil})\text{etanona (intermedio 7, R}^4 = \text{R}^5 = \text{H,}}{\text{R}^6 = \text{OCH}_3}$

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(4-metoxifenil) etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

EJEMPLO 29: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil) - 2-bromo-1-(4-metoxifenil) etanona (intermedio II, R^1 = NH_2 , R^4 = R^5 = H , R^6 = OCH_3)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillo.

EJEMPLO 30: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Ittt)

10

15

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

EJEMPLO 31: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillo.

EJEMPLO 32: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina

- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 27, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillo.
- EJEMPLO 33: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)
 1-(4-metilfenil) etanona (intermedio 7, R⁴ = R⁵ = H, R⁶

 = CH₃)
- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(4-metilfenil) etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

35

EJEMPLO 34: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metilfenil) etanona (intermedio II, $R^1 = NH_2$, $R^4 = R^5 = H$, $R^6 = CH_3$)

- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-metilfenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color blanco.
- 10 EJEMPLO 35: Preparación de 2-(4-metilfenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto
 Lo)
- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona, se obtiene el producto de interés, como un sólido pulverulento de color ocre.
- EJEMPLO 36: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-120 (4-fluorofenil) etanona (intermedio 7, $R^4 = R^5 = H$, $R^6 = F$)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(3-fluoro 25 fenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color blanquecino.

EJEMPLO 37: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II, R^1 = 30 NH_2 , R^4 = R^5 = H , R^6 = F)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento higroscópico de 5

15

20

color marrón.

EJEMPLO 38: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Isss)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

EJEMPLO 39: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillento.

EJEMPLO 40: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 27, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color ocre-verdoso.

EJEMPLO 41: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil) - 1-(3-cloro-4-metoxifenil) etanona (intermedio 7, $R^4=H$, $R^5=Cl$, $R^6=OCH_3$)

35 Por un procedimiento análogo al descrito en el

Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(3-cloro-4-metoxi fenil) etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillento.

- EJEMPLO 42: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil) $\frac{2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)}{2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)}$ et anona (intermedio II, $R^1 = NH_2$, $R^4 = H$, $R^5 = Cl$, $R^6 = OCH_3$)
- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marrón claro.
- EJEMPLO 43: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil) 3-(4-aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]piridina (producto Iwww)
- Por un procedimiento análogo al descrito en el 20 Ejemplo 25, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.
- 25 EJEMPLO 44: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil) 1-(3-fluoro-4-metoxifenil) et anona (intermedio 7, $R^4=H$, $R^5=F$, $R^6=OCH_3$)
- Por un procedimiento análogo al descrito en el 30 Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(3-fluoro-4-metoxi fenil) etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color ocre.

EJEMPLO 45: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona (intermedio II, $R^1 = NH_2$, $R^4 = H$, $R^5 = F$, $R^6 = OCH_3$)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marrón claro.

10

EJEMPLO 46: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto Ip)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

20

EJEMPLO 47: Preparación de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)-1-etanol (intermedio 9, $R^4 = R^6 = H$, $R^5 = F$)

Se cubren 12.8 g (527 mmol) de magnesio con 30 mL de

una disolución formada por 82.6 g (483 mmol) de

bromuro de bencilo en 500 mL de éter dietílico. Una

vez iniciada la reacción, se añade el resto de

disolución a una velocidad tal que mantenga el

reflujo durante toda la adición. Finalizada ésta, se

mantiene el reflujo 30 minutos. A continuación se

enfría a 0°C y se adiciona al crudo de reacción una

disolución de 50.0 g (403 mmol) de 3-fluoro

benzaldehido en 250 mL de éter etílico. Se agita la

mezcla a temperatura ambiente hasta desaparición del

producto de partida. Se trata el crudo con 300 mL de

PCT/ES99/00235

disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces con 500 mL de disolución acuosa de bisulfito sódico al 40%, con 500 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 300 mL de agua. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtienen 80.4 g de un aceite amarillo (93%) que corresponde con el producto de interés y que se utiliza sin purificación adicional.

10

EJEMPLO 48: Preparación de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)-1-etanona (intermedio 6, $R^4 = R^6 = H$, $R^5 = F$)

Se disuelven 75.7 g (350 mmol) de 2-fenil-1-(3fluorofenil)-1-etanol en 1.5 L de diclorometano, y se
enfría la disolución a 0°C. Se adicionan en porciones
a ésta 113.4 g (526 mmol) de clorocromato de
piridinio y se agita la mezcla durante 3 h a
temperatura ambiente. El crudo de reacción se
purifica por filtración cromatográfica (relación gel
de sílice/crudo de 10:1) utilizando como eluyente una
mezcla de acetato de etilo y hexano (en relación
1:10). Se obtienen 26.1 g (35%) de sólido blanco que
corresponde con el producto de interés.

25

EJEMPLO 49: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)1-(3-fluorofenil) etanona (intermedio 7, $R^4 = R^6 = H$, $R^5 = F$)

30 Se enfrían 85.1 mL de ácido clorosulfónico a -5°C. Se adicionan lentamente 20.4 g de 2-fenil-1-(3-fluoro fenil)-1-etanona, y se agita la solución durante 20 h a temperatura ambiente. Se vierte el crudo de reacción sobre 2.2 Kg de hielo y se agita durante 2 h. Se extrae dos veces con 850 mL de acetato de

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

41

etilo. Se lavan los extractos orgáncios tres veces con 950 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se trata la fase orgánica con 215 mL de amoníaco y se agita durante 1 h. Se separa la fase orgánica y se lava cuatro veces con 300 mL de solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, y dos veces con 300 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca, filtra y evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se disgrega con éter dietílico. Se obtienen 8.3 g (30%) del producto de interés.

EJEMPLO 50: Preparación de 2-bromo-2-(4-aminosulfonil fenil)-1-(3-fluorofenil)etanona (intermedio II, $R^1 = \frac{NH_2}{R^4}$, $R^4 = R^6 = H$, $R^5 = F$)

Se disuelven 8.2 g (22mmol) de 2-(4-aminosulfonil fenil)-1-(3-fluorofenil)etanona en 157 mL de ácido acético glacial bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionan 39 mL de ácido bromhídrico al 33% en ácido 20 acético glacial, y posteriormente 3.5 g (22 mmol) de bromo, gota a gota. Se agita 3 h a temperatura ambiente y se vierte sobre 600 mL de agua. Se agita durante 45 minutos, se filtra y se lava abundantemente con agua. Se disuelve el precipitado 25 en acetato de etilo y se lava cinco veces con 100 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y tres veces con 150 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad a presión 30 reducida. Se disgrega el residuo resultante en 50 mL de hexano. Se obtienen 5.7 g (54%) del producto de interés.

EJEMPLO 51: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Ihh)

5 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 2.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil) etanona, 8.0 g de 3-amino-1,2,4-triazina y 300 mL de etanol, y se agitan a reflujo hasta desaparición del producto de partida. Se enfría el crudo y se filtra sobre gel de sílice. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 mL de diclorometano. Se lava la fase orgánica con 150 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 150 mL de agua. Se disgrega el producto en hexano primero y en alcohol isopropílico después. Se obtienen 270 mg (13%) del producto de interés.

EJEMPLO 52: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto It)

Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 2.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil) etanona, 8.0 g de 2-aminopirimidina y 300 mL de etanol, y se agitan a reflujo hasta desaparición del producto de partida. Se enfria el crudo y se filtra sobre gel de sílice. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 150 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 150 mL de agua. Se disgrega el producto en hexano primero y en alcohol isopropílico después. Se obtienen 1.1 g (55%) del producto de interés.

EJEMPLO 53: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Iggg)

Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 1.4 g de 2-5 bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil) etanona, 7.5 g de 2-aminopiridina y 300 mL de etanol, y se agitan a reflujo hasta desaparición del producto de partida. Se enfria el crudo y se filtra sobre gel de sílice. Se evapora el disolvente a presión 10 reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 150 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 150 mL de agua. Se disgrega el producto en hexano primero y en alcohol isopropílico después. Se 15 obtienen 940 mg (70%) del producto de interés.

EJEMPLO 54: Ensayo de inhibición COX-2 in vitro

- Para determinar la actividad inhibidora de la COX-2 20 de los diferentes productos sintetizados se utilizó sangre de voluntarios sanos, sin signos aparentes de sufrir procesos inflamatorios y que no hubieran tomado fármacos antiinflamatorios durante los últimos
- 15 días. Alícuotas de 500 μL de sangre fueron 25 incubadas con los productos en estudio a concentraciones finales comprendidas entre 0.1 y 25 μM o con DMSO (vehículo), durante 15 min a 37°C. Posteriormente, se añadieron 5 μL de LPS
- (Lipopolisacárido de E. coli, serotipo 0111:B4, 30 SIGMA) a concentración final de 100 μ g/mL durante 24 h a 37°C para provocar la inducción de COX-2. Tras la incubación, se separó el plasma por centrifugación a 10.000 rpm y se conservaron las muestras a -80°C. Se
- determinaron los niveles de PGE2 en plasma mediante 35

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

EIA (Cayman Chemical). Los resultados, expresados como CI_{50} se muestran en la $\underline{\text{Tabla 1}}$.

EJEMPLO 55: Ensayo de inhibición COX-1 in vitro

Se tomaron muestras de sangre en frascos estériles (sin anticoagulantes). Se transfirieron inmediatamente alicuotas de 500 μ L a tubos tipo eppendorf conteniendo los diferentes compuestos a concentraciones comprendidas entre 0.1 y 100 μ M. Los eppendorfs se agitaron y se incubaron a 37°C durante 1 hora. Tras la incubación, se separó el plasma mediante centrifugación y se conservó a -80°C. Los niveles de TXB2 en plasma se determinaron mediante EIA (Cayman Chemical). Los resultados, expresados como CI50 , se muestran en la Tabla 1.

REIVINDICACIONES

Imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I), sus solvatos y sus sales de adición de ácido
 farmacéuticamente aceptables, donde A y B se seleccionan indistintamente entre N y CH, con la condición de que cuando A es N, entonces B también es N; R¹ se selecciona entre CH₃ y NH₂; R² y R³ se seleccionan entre H, CH₃, Cl, Br, COCH₃ y OCH₃; R⁴, R⁵
 y R⁶ iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo.

15

$$R^{6}$$
 R^{6}
 R^{4}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}

20

- 2. Producto según la reivindicación 1, donde A es CH y B es N.
- 3. Producto según la reivindicación 2, donde R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, metilo, isopropilo, metoxilo y etoxilo.
 - 4. Producto según la reivindicación 3, que se selecciona entre el grupo formado por:
- 35 (Ia) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]

pirimidina; (Ib) 2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo [1,2a]pirimidina; (Ic) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina; (Id) 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo [1,2a]pirimidina; (Ie) 2-(4-bromofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo [1,2a]pirimidina; (If) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil) 10 imidazo[1,2a]pirimidina; (Ig) 2-(4-etoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina; (Ih) 2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina; 15 (Ii) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina; (Ij) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina; (Ik) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-20 metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a] pirimidina; (II) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina; (Im) 7-metil-2-(4-metilfenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina; 25 (In) 7-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina; (Io) 2-(4-metilfenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina; (Ip) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-30 aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a] pirimidina; (Iq) 2-(2-metilfenil)-3-(4aminosulfonilfenil) imidazo[1,2a]pirimidina; (Ir) 2-(4-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; 35

- (Is) 2-(2-clorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
 (It) 2-(3-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
 5 (Iu) 2-(3-clorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
- 5. Producto según la reivindicación 4, que es el 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-(4-fluorofenil)-imidazo 10 [1,2a]pirimidina (Ic).
 - 6. Producto según la reivindicación 4, que es el 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-(4-metoxifenil)-imidazo [1,2a]pirimidina (If).
- 7. Producto según la reivindicación 4, que es el 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-(4-etoxifenil)-imidazo [1,2a]pirimidina (Ig).
- 8. Producto según la reivindicación 1, donde A es N y B es N.
- 9. Producto según la reivindicación 8, donde R⁴, R⁵,
 y R⁶ se seleccionan entre el grupo formado por H, F,
 Cl, metilo, isopropilo, metoxilo y etoxilo.
 - 10. Producto según la reivindicación 9, que se selecciona entre el grupo formado por: (Iaa) 2-fenil-3-(4-
- metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
 (Ibb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
 (Icc) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
- 35 (Idd) 2-fenil-3-(4-

aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
(Iee) 2-(2-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
(Iff) 2-(2-clorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
(Igg) 2-(3-metilfenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;
(Ihh) 2-(3-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;

- 11. Producto según la reivindicación 1, donde A es CH y B es CH.
- 12. Producto según la reivindicación 11, donde R⁴, R⁵
 15 y R⁶ se seleccionan entre el grupo formado por H, F,
 Cl, metilo, isopropilo, metoxilo y etoxilo.
 - 13. Producto según la reivindicación 12, que se selecciona entre el grupo formado por:
- 20 (Iaaa) 2-fenil-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
 (Ibbb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
 (Iccc) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-
- 25 metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
 (Iddd) 2-(4-etoxifenil)-3-(4 metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
 (Ieee) 2-(4-isopropoxifenil)-3-(4 metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
- (Ifff) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
 (Iggg) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;
 (Ihhh) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-
- 35 metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;

(Iiii) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Ijjj) 7-metil-2-(4-metoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Ikkk) 6-metil-2-(4-etoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Illl) 6-cloro-2-(4-etoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Immm) 6-bromo-2-(4-etoxifenil)-3-(4metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; 10 (Innn) 2-(2-metilfenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Iooo) 2-(2-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Ippp) 2-(3-metilfenil)-3-(4-15 aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Iggg) 2-(3-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Irrr) 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; 20 (Isss) 2-(4-fluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Ittt) 2-(4-metoxifenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Iuuu) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-25 aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Ivvv) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; (Iwww) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina; 30 (Ixxx) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(4aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;

14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del producto

WO 00/08024 PCT/ES99/00235

definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 15. Composición farmacéutica para el tratamiento de la inflamación, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del producto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 16. Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del producto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, junto a cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 17. Composición farmacéutica para inhibir
 20 selectivamente la ciclooxigenasa 2 (COX-2), que
 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del
 producto definido en cualquiera de las
 reivindicaciones 1-13, junto a cantidades adecuadas
 de excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 18. Uso del producto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.
- 19. Uso del producto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas.

20. Uso del producto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la preparación de un medicamento para la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

5

- 21. Uso del producto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 10 22. Uso según la reivindicación 21, donde el cáncer es cáncer de colon.
- 23. Procedimiento de preparación de una imidazo[1,2a]azina de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, que comprende la condensación entre una 2-bromo-2-(4-R¹-sulfonilfenil)-1-feniletanona sustituida de fórmula (II), y una aminoazina sustituida de fórmula (III), en un disolvente polar.

20

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT /ES 99/00235

	FICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6 C07D 471/04, A61K 31/53 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)						
(C07I	0 471/04, 235:00, 253:00) (C07d487/04, 235:00, 241:00)					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
	SEARCHED					
	cumentation searched (classification system followed by	y classification symbols)				
IPC 6:						
Documentation	on searched other than minimum documentation to the	extent that such documents are included	I in the fields searched			
El de de	a base consulted during the international search (name	of data base and where practical searce	h terme used)			
		of data base and, where practical, scare	in terms useu)			
WPI, CAS, CD-CIBEPAT						
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
C. Booting	DIVID CONCEDENCE TO DE MODELLIMITE					
Category*	Citation of document, with indication, where app	propriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
caregory						
Α	US 3455924 A (LEDNICER) 15 July 1969 (15.0)7.1969)	1,11-23			
	Claims 2-14; abstract	ŕ	·			
	•					
Α	WO9631509 A (GLAXO) 10 October 1996 (10.	10.1996)	1,-11-23			
	Claims 1-18					
Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.						
Special categor	ries of cited documents:	T" later document published after the inte- priority date and not in conflict with				
"A" document	defining the general state of the art which is not consi-	cited to understand the principle or the				
dered to b	ne of particular relevance	arm to a few to the second				
"F" earlier do	cument but published on or after the international filing	"X" document of particular relevance; the considered novel or cannot be considered.				
date	cument but published on or after the international imag	step when the document is taken alor				
		*				
	t which may throw doubts on priority claim(s) or which establish the publication date of another citation or	"Y" document of particular relevance; the considered to involve an inventive st	e claimed invention cannot be			
	cial reason (as specified)	bined with one or more other such do	ocuments, such combination			
•	, , ,	being obvious to a person skilled in t				
	t referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	"O." document weeken of the same	t family			
incans	means "&" document member of the same patent family					
than the priority date claimed						
Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report			earcn repoπ			
13 Decen	nber 1999 (13.12.1999)	3 January 2000 (3.0	1.2000)			
Name and mailing address of the ISA/ Authorized officer						
S.P.T.O.						
		Telephone No.	•			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

The BOTTER & PAR (material familie annual (fully 1992)

International Application No PCT/ ES 99/00235

Patent document cited in search report	Publication date		familiy ber(s)	Publication date
US 3455924	15	.07.1999	BE 710505 NL 6801030	08.08.1968 09.08.1968
WO 9631509	10.	10.01996	AU 5276696 NO 974595 EP 819127 CA 2216809 PL 322623 CZ 9703133 CN 1186492 BR 9604870 HU 9801602 NZ 304886 SK 133297 JP 11501049	23.10.1996 03.12.1997 21.01.1998 10.10.1996 02.02.1998 18.03.1998 01.07.1998 26.05.1998 30.11.1998 25.11.1998 08.07.1998 26.01.1999

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

ti

Solicitud internacional n° PCT/ ES 99/00235

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD CIP ⁶ C07D 471/04, 487/04, A61K 31/53 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 487/04, 235:00, 253:00) (C07d 487/04, 235:00, 241:00) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.						
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA						
Documentación CIP ⁶	n mínima consultada (sistema de clasificación, se	guido de los símbolos de clasificación)				
	ación consultada, además de la documentación m endidos por la búsqueda	ínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los				
Bases de datos búsqueda utiliz	electrónicas consultadas durante la búsqueda int zados)	ernacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos d	e			
WPI, C	AS, CD-CIBEPAT					
C. DOCUME	ENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES					
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si pr	rocede, de las partes relevantes Relevante para las reivindicaciones nº				
A	US 3455924 A (LEDNICER) 15.07.196 Reivindicaciones 2-14; resumen	59 1,11-23				
Α	WO 9631509 A (GLAXO) 10.10.1996 Reivindicaciones 1-18	1,11-23				
En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo						
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.						
presentación	patente o patente anterior pero publicada en la fecha de n internacional o en fecha posterior. que puede plantear dudas sobre una reivindicación de	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referen documento aisladamente considerado.	puede cia al			
prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a		"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no considerarse que implique una actividad inventiva cuando el docum asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combi resulta evidente para un experto en la materia.				
"P" documento	ión o a cualquier otro medio. publicado antes de la fecha de presentación internacional sterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.				
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 13 Diciembre 1999 (13.12.1999)		Feçha de expedición del informe de búsqueda internacional 3 de Enero 2000 (3.01.2000)				
	rección postal de la Administración encargada a internacional O.E.P.M.	Funcionario autorizado				
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304		Marta Ojanguren n° de teléfono + 34 91 3495474				

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n° PCT/ ES 99/00235

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3455924	15.07.1999	BE 710505 NL 6801030	08.08.1968 09.08.1968
WO 9631509	10.10.01996	AU 5276696 NO 974595 EP 819127 CA 2216809 PL 322623 CZ 9703133 CN 1186492 BR 9604870 HU 9801602 NZ 304886 SK 133297 JP 11501049 BG 101934	23.10.1996 03.12.1997 21.01.1998 10.10.1996 02.02.1998 18.03.1998 01.07.1998 26.05.1998 30.11.1998 25.11.1998 08.07.1998 26.01.1999 30.04.1999